Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Klinik der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)
und dem Schweiz. Serum- und Impfinstitut, Bern
(Leiter der med. Abteilung: Dr. J. Fischlewitz)

Die Simultanprophylaxe gegen Tetanus mit Tetanusimpfstoff und humanem Anti-Tetanus-Globulin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Bruno Züst

von Wolfhalden AR

1967

1966

Ungeheuer & Ulmer, Ludwigsburg
April 1967

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. Th. Koller

Tag der Promotion: 29. Juni 1966

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Sonderdruck aus „Zeitschrift für Immunitätsforschung, Allergie und klinische Immunologie", Band 132 (1967), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Klinik der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)
und dem Schweiz. Serum- und Impfinstitut Bern
(Leiter der med. Abteilung: Dr. J. Fischlewitz)

Die Simultanprophylaxe gegen Tetanus mit Tetanusimpfstoff und humanem Anti-Tetanus-Globulin[1])

B. Züst

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 8. Juli 1966)

Wie Umfragen und Erhebungen der letzten Jahre gezeigt haben, sind Tetanuserkrankungen häufiger als allgemein bekannt ist (1, 2, 3). Das Schicksal der Betroffenen ist düster: in verschiedenen Zusammenstellungen übersteigt die globale Letalität 50 % (2, 4, 5). Noch immer fehlt eine kausale Behandlung, und alle neuen symptomatischen Behandlungsmethoden wie Curarisierung, künstliche Atmung und Hibernation haben die Prognose nur wenig verbessert. Nur speziell eingerichtete Behandlungsstätten erzielen bessere Resultate, erfordert doch die Tetanusbehandlung einen enormen Pflegeaufwand. Im Fall einer Infektion durch Clostridium tetani ist nur der aktiv Geimpfte mit Sicherheit vor dem Ausbruch der Krankheit geschützt. Daher ist es verständlich, wenn vorerst alle Anstrengungen darauf zielen, die Prophylaxe zu verbessern. Die Erfahrungen bei den alliierten Truppen während des zweiten Weltkrieges haben – um ein eindrückliches Beispiel zu nennen – bewiesen, daß die Toxoidschutzimpfung, allgemein gehandhabt, den Tetanus praktisch zum Verschwinden brächte. Von 12 Millionen geimpfter Militärpersonen wurden damals 3 Millionen verletzt. Unter diesen gab es 10 Tetanusfälle, wobei mehr als die Hälfte bei der Verletzung keine Injection de rappel und andere bei der Basisimmunisierung nur eine Impfstoffdosis erhalten hatten (1).

[1]) Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung von Herrn Professor Dr. J. Berger, Basel, und unter Leitung von Herrn PD Dr. L. Eckmann, Bern, und Herrn Dr. J. Fischlewitz, Bern.

Die aktive Immunisierung mit den derzeitigen Impfstoffen (nativer, adsorbierter oder mit anderen Antigenen kombinierter Impfstoff) ist ein bekannter Vorgang: Die erste Impfstoffinjektion führt zur sogenannten anamnestischen Reaktion der immunologisch kompetenten Zellen („primary stimulus" nach Glenny). Auf eine zweite Toxoidinjektion reagieren diese Zellen mit der erwünschten Produktion spezifischer Antikörper ("secondary stimulus"). Diese Antikörper treten nach dem dritten Tag im strömenden Blut auf.

Bei der passiven Immunisierung werden die Antikörper von außen zugeführt. Als guter Antikörperbildner hat sich das Pferd bewährt. Leider bietet jedoch heterologes Antitoxin nicht immer einen wirksamen Schutz. Die Zahl der Tetanusfälle trotz rechtzeitiger Applikation von heterologem Serum ist groß (5,6). Bei Verabreichung von Fremdeiweiß drohen außerdem anaphylaktische und allergische Komplikationen. Neuere Studien über die Tetanusprophylaxe mit heterologem Serum rechnen bei 1,6–4,3% der Behandelten mit dem Ausbruch einer Serumkrankheit und auf 50000–200000 Seruminjektionen mit einem Todesfall infolge anaphylaktischem Schock (7). Über andere schwere Störungen liegen ebenfalls zahlreiche Mitteilungen vor (5). Ein weiterer Nachteil ist das rasche Ausscheiden des heterologen Serums aus dem Empfängerorganismus, insbesondere bei wiederholter Gabe. Die proteolytische Vorbehandlung der heterologen Seren hat die vorgenannten Nachteile gemildert, aber nicht ausgeschaltet. Grundsätzlich sind die unerwünschten Nebenreaktionen dosisunabhängig und können daher selbst bei den sogenannten Sensibilitätsprüfungen (Intracutanprobe, Conjunktivaltest) auftreten. Für die Behandlung derartiger Zwischenfälle hat sich die unverzügliche intravenöse Injektion von Adrenalin und Prednison bewährt.

Neuerdings wird homologes Antitoxin aus menschlichem Blutplasma von aktiv gegen Tetanus immunisierten Spendern gewonnen. Das Verhalten dieser humanen Tetanus-Antikörper im Organismus war bereits Gegenstand mehrerer Untersuchungen.

Verschiedene Autoren beobachteten übereinstimmend, daß homologes Antitoxin bedeutend länger im Kreislauf verweilt und zu relativ höheren Titern führt, als dies nach Applikation gleicher Mengen heterologer Antikörper der Fall ist (8, 9, 10). Unverträglichkeitserscheinungen sind, mit Ausnahme der extrem seltenen Gammaglobulin-Überempfindlichkeit, bisher nicht bekannt geworden. Diese experimentellen Hinweise lassen vermuten, daß humane Tetanus-Antikörper, passiv zugeführt, länger und besser vor einer Tetanuserkrankung schützen als tierische.

Es ist bekannt, daß die aktive Immunisierung bei Vorliegen einer Wunde als Prophylaxe ungeeignet ist. Die Immunität tritt zu spät ein. Im sogenannten schutzlosen Intervall kann es zu einer Tetanuserkrankung kommen. Seit langem bestand daher die Forderung, Toxoid und

Antitoxin zu kombinieren, um neben dem Schutz für die Zukunft zugleich eine Sofortprophylaxe zu erzielen (11). Eckmann konnte zeigen, daß bei der Simultanprophylaxe mit heterologem Antitoxin und verschiedenen Toxoiden die aktive Immunisierung nicht behindert wird, sofern gewisse Dosisrelationen eingehalten werden. Natürlich teilt diese Simultanprophylaxe bezüglich der Serumkomponente alle weiter oben erwähnten Nachteile. Die Sero-Toxoid-Prophylaxe mit heterologem Antitoxin hat deshalb für den ungeimpften Verwundeten das Tetanusrisiko nicht ausschalten können.

Wir stellten uns die Frage, ob eine Simultanimpfung mit Toxoid und humanem Antitoxin (anstelle des tierischen) das schutzlose Intervall überbrücke und zu einer zuverlässigen Immunität führe. Zur Beantwortung dieser Frage ist es wichtig zu wissen, ob sich Antigen und Antikörper bei gleichzeitiger, an verschiedenen Stellen vorgenommener Injektion gegenseitig beeinflussen und damit in ihrer Wirkung beeinträchtigen. Die Folge wäre eine ungenügende aktive oder passive Immunisierung.

Für die Simultanimpfung mit heterologem Serum sind diese Fragen durch die umfassenden Untersuchungen von Eckmann beantwortet. Die aktive Immunisierung wird nicht unterdrückt und die passive Immunisierung nicht meßbar beeinträchtigt (1). Wieweit dies auch bei der Verwendung von humanem Antitoxin gilt, war durch neue experimentelle Untersuchungen zu ermitteln.

Im Rahmen klinisch-experimenteller Studien prüften wir daher folgende Fragen:

1. Ist die erste Toxoidinjektion trotz gleichzeitiger Gabe von humanem Tetanus-Antitoxin wirksam?
   Erzeugt sie also im Organismus jene erhöhte Bereitschaft zur Antikörperbildung, den "primary stimulus"? Kann somit ein auf diese Weise Angeimpfter weiter mit Toxoid geimpft werden?
   Bewirkt die zweite Toxoidinjektion die aktive Produktion spezifischer Antikörper, den "secondary stimulus"?
2. Vermag die Injektion einer geeigneten Menge humanen Tetanus-Antitoxins, trotz gleichzeitiger Toxoidgabe, die kritische Zeit (= schutzloses Intervall) bis zum Einsetzen der Antitoxin-Eigenproduktion zu überbrücken und den Geimpften also vor dem Krankheitsausbruch zu schützen?

Durchgeführte Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden an der Geburtshilflich-gynäkologischen Klinik der Universität Basel (Direktor: Prof. Dr. Th. Koller) in den Jahren 1965/1966 durchgeführt. Auf der gynäkologischen Abteilung der Basler Universitätsfrauenklinik sind zur Zeit längerdauernde Umbauarbeiten im Gang. Zur Verhütung des postoperativen Tetanus werden daher alle Frauen, die sich einer abdominalen oder

großen vaginalen Operation unterziehen müssen, gegen Tetanus immunisiert. Je nach Immunitätszustand bei Spitaleintritt erhalten die Patientinnen lediglich eine Injection de rappel aus Toxoid (Te Anatoxal Berna) oder aber eine Simultanimpfung aus Toxoid und Anti-Tetanus-Globulin aus humanem Plasma (Tetuman Berna vom Schweiz. Serum- und Impfinstitut, Bern), das von gegen Tetanus hyperimmunisierten Spendern als Gammaglobulin-Produkt stammt.

Die folgenden Untersuchungen erstrecken sich ausschließlich auf Frauen, die früher nie gegen Tetanus geimpft worden sind.

Vor der Simultanprophylaxe wurde eine Blutprobe entnommen und Patientinnen mit meßbarem Tetanus-Antitoxin-Titer ausgeschaltet. Unmittelbar anschließend erfolgte die Simultanimpfung mit Toxoid und Anti-Tetanus-Globulin, wobei 2 verschiedene Impfstoffe, gewöhnliches oder adsorbiertes Formoltoxoid, und verschiedene Antitoxindosen verabreicht wurden. Dies machte die Aufteilung des Krankengutes in 4 Gruppen (I–IV) nötig. Nach einer 2. Toxoidinjektion wurden dann in bestimmten Abständen Blutproben entnommen und die Tetanus-Antitoxin-Titer bestimmt. Zu einem späteren Zeitpunkt erhielt die Mehrzahl der Patientinnen jeder Gruppe noch eine 3. Toxoidinjektion. Der Zeitpunkt dieser Nachimpfung war so gewählt, daß die bei Impfbeginn passiv zugeführten Antikörper in der Zwischenzeit katabolisiert sein mußten. Der Effekt der 3. Toxoidinjektion wurde durch Blutentnahmen unmittelbar vorher und 3 Wochen nachher geprüft. Zwei Kontrollgruppen (V, VI) von nichtimmunen Patientinnen wurden mit Anti-Tetanus-Globulin ausschließlich passiv immunisiert. Der Gehalt des Blutes an passiv zugeführtem Antitoxin wird zu verschiedenen Zeiten mit dem Antitoxingehalt des Blutes der simultan immunisierten Patientinnen verglichen. Durch den Vergleich mit den Kontrollgruppen V und VI läßt sich für die simultan Geimpften (Gruppen I–IV) feststellen, ob die vorhandenen Antikörper vom zugeführten Antitoxin stammen oder auf die aktive Immunisierung durch den Tetanusimpfstoff zurückzuführen sind.

Methode

A. Impfungen und Blutentnahmen

(Ablauf der verschiedenen Untersuchungen)

1. Krankengut: 120 Patientinnen verschiedenen Alters, anamnestisch gegen Tetanus nie aktiv geimpft.
2. Willkürliche Unterteilung des Krankengutes in 4 Gruppen zu je 30 Patientinnen (Gruppen I–IV).
3. Erste Blutentnahme vor der Simultanimpfung.
4. Simultanimpfung: Unmittelbar nach der ersten Blutentnahme intramuskuläre Injektion von 125 IE Tetuman Berna (Gruppen I und IV) bzw. 250 IE Tetuman Berna (Gruppen II und III). Gleichzeitig an anderer Stelle des Körpers subcutane Injektion von 0,5 ml Te Anatoxal Berna (Gruppen I und II) bzw. 0,5 ml Te Anatoxin Berna (Gruppe III). Gruppe IVa (14 Patientinnen) erhielt ebenfalls 0,5 ml Te Anatoxin Berna, Gruppe IVb (16 Patientinnen) 1 ml Te Anatoxin Berna.
5. Zweite Toxoidinjektion im Durchschnitt 15 Tage nach der Simultanimpfung: Subcutane Injektion von Anatoxin bzw. Anatoxal. Bei jeder Patientin Verwendung des gleichen Impfstoffs (entweder gewöhnliches oder an Aluminiumphosphat adsorbiertes Formoltoxoid mit einem Gehalt von 20 Lf/ml) in der gleichen Dosierung wie bei 4. Die genauen Abstände der 2. Injektion sind:

Gruppe I : 14–18 Tage nach Impfbeginn
Gruppe II : 14–17 Tage nach Impfbeginn
Gruppe III: 15–20 Tage nach Impfbeginn
Gruppe IV : 13–18 Tage nach Impfbeginn

6. Weitere 4 Blutentnahmen wurden 28, 38 und 48 Tage bzw. 18 Wochen nach Impfbeginn vorgenommen, und zwar:

   Gruppe I: 24–28, 34–39, 45–53 Tage bzw. 14–20 Wochen nach Impfbeginn
   Gruppe II: 23–27, 34–38, 44–48 Tage bzw. 17–20 Wochen nach Impfbeginn
   Gruppe III: 26–31, 35–41, 45–52 Tage bzw. 15–18 Wochen nach Impfbeginn
   Gruppe IV: 23–28, 33–38, 43–48 Tage bzw. 17–20 Wochen nach Impfbeginn

   Bei einem Drittel der Patientinnen wurden nur 4 Blutentnahmen vorgenommen, da diese Patientinnen nicht länger zur Verfügung standen und nicht nachgeimpft wurden.
7. Nachimpfung (Injection de rappel bzw. Booster injection): Unmittelbar nach der 5. Blutentnahme 3. Toxoidinjektion. Subcutane Injektion von 1 ml Te Anatoxin Berna bei 10 Patientinnen der Gruppen I, II, III, IVb. 9 Patientinnen der Gruppe I und 10 Patientinnen der Gruppen II, III und IVa erhielten 0,5 ml Te Anatoxal Berna. Diese Blutentnahmen bzw. Nachimpfungen folgten im Durchschnitt 18 Wochen nach Impfbeginn (vide 6.).
8. 6. Blutentnahme genau 3 Wochen nach der 3. Toxoidinjektion (7.).
9. Die Blutproben wurden kurz nach Entnahme zentrifugiert, das Serum eingefroren und bis zur Antitoxinbestimmung aufbewahrt. Es bestehen experimentelle Beweise dafür, daß das Einfrieren keine Veränderung des Antitoxintiters bewirkt (1).

Reihenfolge und Zeiten der Impfungen und Blutentnahmen können auch den nachfolgenden Tabellen entnommen werden.

B. Kontrolluntersuchungen

Um die Verweildauer der passiv durch Tetuman Berna zugeführten Antikörper zu bestimmen, wurde eine Reihe von Patientinnen nur mit homologen Antikörpern passiv immunisiert. Die Antitoxintiter wurden in verschiedenen Abständen gemessen.

1. Krankengut: 40 Patientinnen verschiedenen Alters, anamnestisch nie aktiv gegen Tetanus geimpft.
2. Willkürliche Unterteilung des Krankengutes in 2 Gruppen zu je 20 Patientinnen (Gruppen V und VI).
3. Erste Blutentnahme zur Bestimmung des Tetanus-Antitoxintiters vor der passiven Immunisierung.
4. Unmittelbar nachher intramuskuläre Injektion von 125 IE Tetuman Berna (Gruppe V) bzw. 250 IE Tetuman Berna (Gruppe VI).
5. 2.–4. Blutentnahme durchschnittlich 15, 28, 38 und 48 Tage nach der Injektion von Tetuman Berna, und zwar genau 14–16, 28–30, 37–41 und 49–51 Tage nach der Injektion.

C. Bestimmung der Tetanus-Antikörper im Serum der Patientinnen[1])

Der Antitoxingehalt des Serums wird in internationalen antitoxischen Einheiten (IE) angegeben und im biologischen Test gemessen. Das zu prüfende

[1]) Die Antitoxinbestimmungen wurden in den Kontrollaboratorien des Schweiz. Serum- und Impfinstitutes, Bern (Leiter: Dr. pharm. R. Heiz), durchgeführt. Dazu wurden die eingefrorenen Seren jeweils monatlich per Post express nach Bern gesandt.

Serum wird dabei in mehreren Verdünnungen mit einem standardisierten Toxin gemischt und bezüglich seiner Toxinbindungsfähigkeit mit einem internationalen Standardantitoxin verglichen. Toxin-Antitoxingemische rufen bei Versuchstieren, die bestimmten Normen genügen müssen, Tetanussymptome hervor, falls im Gemisch noch ungebundenes Toxin vorhanden ist. Standardtoxin und Standardantitoxin können nun so dosiert werden, daß im Gemisch die Toxinmenge freibleibt, welche eine weiße Maus am 4. Tage nach Injektion des Gemisches tötet. Analog wird das in seinem Wert zu messende Serum in verschiedenen Verdünnungen mit dem Standardtoxin gemischt und mit der Wirkung der Standardmischung verglichen. Je nach dem Schutzwert (Antitoxingehalt) des Serums wird das Versuchstier länger, gleich lang oder kürzer leben als nach der Impfung mit der Standardmischung (12, 13, 14).

Resultate

Tabelle 1 **Gruppe I** (29 Patientinnen)[1])

Antitoxingehalt im Serum (IE/ml)	% der Versuchspersonen					
	vor der Simultanimpfung	nach 28 Tagen	nach 38 Tagen	nach 48 Tagen	nach 18 Wochen	nach 21 Wochen
$< 0{,}005$	100%	—	—	—	—	—
$\geqq 0{,}005 < 0{,}01$	—	48%	26%	22%	—	—
0,01–0,05	—	35%	49%	61%	—	—
$> 0{,}05$–0,1	—	14%	22%	7%	63%	
$> 0{,}1$ –1	—	—	—	7%	32%	—
> 1 –10	—	3%	3%	3%	5%	58%
> 10	—	—	—	—	—	42%

Nachimpfung nach 18 bzw. 21 Wochen bei 19 Patientinnen

Tabelle 2 **Gruppe II** (28 Patientinnen)

Antitoxingehalt im Serum (IE/ml)	% der Versuchspersonen					
	vor der Simultanimpfung	nach 28 Tagen	nach 38 Tagen	nach 48 Tagen	nach 18 Wochen	nach 21 Wochen
$< 0{,}005$	100%	—	—	—	—	—
$\geqq 0{,}005 < 0{,}01$	—	12%	39%	48%	—	—
0,01–0,05	—	85%	58%	48%		—
$> 0{,}05$–0,1	—	—	—	4%	80%	
$> 0{,}1$ –1	—	3%	3%	—	20%	
> 1 –10	—	—	—	—	—	75%
> 10	—	—	—	—	—	25%

Nachimpfung nach 18 bzw. 21 Wochen bei 20 Patientinnen

[1]) Eine Patientin war vor Versuchsbeginn gegen Tetanus bereits aktiv immunisiert (Ausgangstiter 0,005 IE/ml). Diese Patientin ist in den Tabellen 1–4 nicht berücksichtigt.

Tabelle 3 **Gruppe III** (29 Patientinnen)

Antitoxingehalt im Serum (IE/ml)	% der Versuchspersonen					
	vor der Simultanimpfung	nach 28 Tagen	nach 38 Tagen	nach 48 Tagen	nach 18 Wochen	nach 21 Wochen
$< 0{,}005$	100%	—	—	7%	—	—
$\geqq 0{,}005 < 0{,}01$	—	21%	28%	32%	42%	—
0,01–0,05	—	76%	69%	58%	42%	—
$> 0{,}05$–0,1	—	—	—	—	6%	16%
$> 0{,}1$ –1	—	3%	3%	3%	5%	47%
> 1 –10	—	—	—	—	5%	32%
> 10	—	—	—	—	—	15%

Nachimpfung nach 18 bzw. 21 Wochen bei 19 Patientinnen

Tabelle 4a **Gruppe IV a** (14 Patientinnen)

Antitoxingehalt im Serum (IE/ml)	% der Versuchspersonen					
	vor der Simultanimpfung	nach 28 Tagen	nach 38 Tagen	nach 48 Tagen	nach 18 Wochen	nach 21 Wochen
$< 0{,}005$	100%	15%	14%	14%	—	—
$\geqq 0{,}005 < 0{,}01$	—	46%	72%	65%	14%	—
0,01–0,05	—	39%	14%	21%	72%	—
$> 0{,}05$–0,1	—	—	—	—	14%	13%
$> 0{,}1$ –1	—	—	—	—	—	29%
> 1 –10	—	—	—	—	—	29%
> 10	—	—	—	—	—	29%

Nachimpfung nach 18 bzw. 21 Wochen bei 7 Patientinnen

Tabelle 4b **Gruppe IV b** (16 Patientinnen)

Antitoxingehalt im Serum (IE/ml)	% der Versuchspersonen					
	vor der Simultanimpfung	nach 28 Tagen	nach 38 Tagen	nach 48 Tagen	nach 18 Wochen	nach 21 Wochen
$< 0{,}005$	100%	—	—	—	—	—
$\geqq 0{,}005 < 0{,}01$	—	75%	87%	81%	9%	—
0,01–0,05	—	25%	13%	19%	73%	—
$> 0{,}05$–0,1	—	—	—	—	—	—
$> 0{,}1$ –1	—	—	—	—	18%	9%
> 1 –10	—	—	—	—	—	91%
> 10	—	—	—	—	—	—

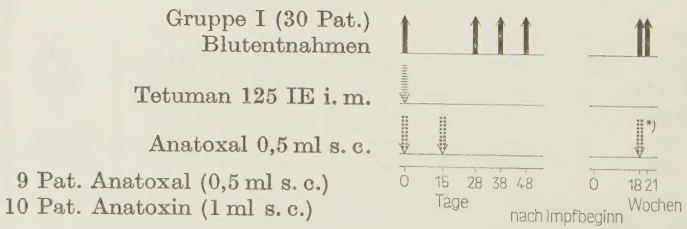
Nachimpfung nach 18 bzw. 21 Wochen bei 11 Patientinnen

Diskussion

Die Wirksamkeit einer Tetanusprophylaxe kann zur Zeit nur anhand des Antitoxingehaltes im Blut geprüft werden. Außer der praktischen Erfahrung existiert kein anderes Kriterium dafür. Beim passiv Immunisierten, wo das mit dem Serum in die Blutbahn injizierte Antitoxin den einzigen Schutz bietet, mag dieses Kriterium genügen. Ist das Antitoxin aber als Antwort auf einen Antigenreiz aktiv gebildet worden, so entspricht der gemessene Antitoxingehalt nicht mehr dem tatsächlichen Schutz. Neben dem zirkulierenden Antitoxin besitzt der aktiv immunisierte Organismus auch die Fähigkeit, auf einen erneuten Antigenreiz (Toxoid oder Toxin) Antitoxin zu bilden. Diese sogenannte celluläre Immunität (1) schützt vor dem Krankheitsausbruch, auch wenn der im Blut festgestellte Antitoxingehalt die als kritisch geltende Grenzkonzentration von 0,01 IE/ml Serum nicht erreicht [Wolters und Dehmel haben in einem Selbstversuch eine mehrfach tödliche Toxindosis symptomlos ertragen. Der von einer Toxoidimpfung herrührende Antitoxingehalt in ihrem Blut betrug lediglich 0,005 bzw. 0,004 IE/ml Serum! (15)]. Aus praktischen Gründen fordert man aber auch für die aktiv erworbene Immunität einen Mindesttiter von 0,01 IE/ml (15, 16).

Unsere nach der Simultanimpfung mit Toxoid und humanem Anti-Tetanus-Globulin gemessenen Antitoxinwerte lassen mehrere Schlüsse zu:

Bei Gruppe I (Impfung mit 0,5 ml Anatoxal und 125 IE Tetuman Berna) sind die Werte am 28., 38. und 48. Tag nach Impfbeginn klein, aber in jedem Fall meßbar, während vor der Impfung alle Titer kleiner als 0,005 IE/ml waren. Die Resultate bei Versuchspersonen, die schon vor der Impfung meßbare Titer aufwiesen, sollen im folgenden nicht diskutiert werden. Es läßt sich feststellen, daß die Antitoxinwerte bis zum 48. Tag allmählich ansteigen. Zeigen am 28. Tag 52% der Versuchspersonen Titer von 0,01 IE/ml oder mehr, so sind es am 48. Tag bereits 78%. Die entscheidenden Resultate liefern die 18 Wochen nach Impfbeginn entnommenen Blutproben. In sämtlichen Fällen sind die Werte höher als früher und zwar in 100% 0,01 IE/ml oder mehr.



*) 9 Pat. Anatoxal (0,5 ml s. c.)
10 Pat. Anatoxin (1 ml s. c.)

Abb. 1

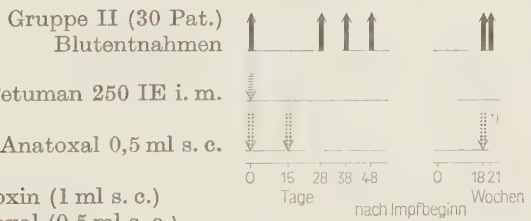
Vergleichen wir die Titerhöhen noch mit den zeitlich entsprechenden Werten der Kontrollgruppe V (Injektion von 125 IE Tetuman), so fallen die durchschnittlich höheren Antitoxinwerte der simultan Geimpften auf: Von den Kontrollgeimpften weisen am 28. Tag nach der Injektion nur 35% und am 48. Tag nur noch 10% Titer von 0,01 IE/ml oder mehr auf.

Allein die Tatsache, daß der Antitoxingehalt im Blut in der 18. Woche in jedem Fall höher ist als in der vorher entnommenen Blutprobe, beweist die aktiv erworbene Immunität. Dieser späte Wert kann nur impfstoffbedingt sein, da der Gehalt an passiv zugeführtem Antitoxin fortlaufend abnimmt. Auch die im Vergleich zur Kontrollgruppe durchschnittlich höheren Titer können nur auf der Wirkung des Impfstoffs beruhen.

Eine eindrückliche Bestätigung, daß es sich bei unserer Impfung um eine biologisch vollwertige aktive Immunisierung handelt, liefern die Ergebnisse der Nachimpfung. Sie führt zu Titerwerten, die den Werten bei reiner Toxoidimpfung ebenbürtig sind, wobei zur Nachimpfung natives oder adsorbiertes Toxoid benützt werden darf. Die Titer entsprechen sich in ihrer Größenordnung, da der Effekt der Nachimpfung in erster Linie von der Qualität des für die Basisimmunisierung verwendeten Impfstoffs abhängig ist.

Die beschriebenen Ergebnisse erlauben den Schluß, daß die Simultanimpfung mit 125 IE Tetuman Berna die aktive Immunisierung nicht beeinträchtigt.

Auch bei Gruppe II (Impfung mit 0,5 ml Anatoxal und 250 IE Tetuman Berna) sind die ersten 3, nach Impfbeginn gemessenen Werte klein, aber in jedem Fall meßbar. Am 28. Tag finden sich bei 88% der Geimpften Titerwerte von 0,01 IE/ml oder mehr, am 48. Tag bei 52%.



*) 10 Pat. Anatoxin (1 ml s. c.)
10 Pat. Anatoxal (0,5 ml s. c.)

Abb. 2

Im Unterschied zu Gruppe I sind die Titer am 28. Tag aber bedeutend höher, am 48. Tag niedriger. Dieser Unterschied kann wohl nur auf der Verdoppelung der Serumdosis (250 IE statt 125 IE) bei der Simultanimpfung beruhen. Der hohe Titer am 28. Tag ist zur Hauptsache serumbedingt, wie der Vergleich mit Kontrollgruppe VI (Injektion von 250 IE Tetuman) zeigt. Jene Antitoxinwerte betragen bei eben-

falls 90% der Geimpften 0,01 IE/ml oder mehr. Am 48. Tag sind die Titer der simultan Geimpften bereits höher als bei den Kontrollgeimpften (bei 52% Werte von 0,01 IE/ml oder mehr, Kontrolle: bei 40%), ein Hinweis auf die zustandegekommene aktive Immunisierung. Das Hauptergebnis liefert wiederum die 5. Blutentnahme 18 Wochen nach Impfbeginn: Auch bei Gruppe II sind die Titer zu diesem späten Zeitpunkt in jedem Fall höher als am 48. Tag und zwar bei allen Versuchspersonen mindestens 0,01 IE/ml.

Ebenso führt die Nachimpfung, unabhängig vom verwendeten Impfstoff, zu Titerwerten, die den Werten bei ausschließlicher Toxoidimpfung gleichkommen.

Trotz simultaner Verabreichung von 125 bzw. 250 IE humanem Anti-Tetanus-Globulin hat also die Toxoidschutzimpfung mit 0,5 ml Anatoxal Berna (adsorbiertes Formoltoxoid) in keinem einzigen Fall versagt. Die Ergebnisse der Gruppen I und II berechtigen demnach den bedeutenden Schluß: Die simultane Applikation von 250 IE humanem Antitetanus-Globulin und der üblichen Dosis eines geeigneten Adsorbatimpfstoffes erzeugen ausnahmslos eine aktive Immunisierung.

Ihre Ausbildung ist aber verzögert. Die gemessenen Titer sind durchschnittlich etwas niedriger als bei reiner Toxoidimmunisierung. Bezüglich der 'Boosterung' durch eine Nachimpfung besteht jedoch kein Unterschied zwischen den simultan Geimpften (Toxoid und homologes Antitoxin) und ausschließlich mit Toxoid Immunisierten.

Die Verwendung einer niedrigen Dosis nativen Formoltoxoids bei Gruppe III (Impfung mit 0,5 ml Anatoxin und 250 IE Tetuman Berna) sollte eine allfällige Hemmung seiner Wirkung durch gleichzeitig verabreichtes Anti-Tetanus-Globulin leichter erkennbar machen.

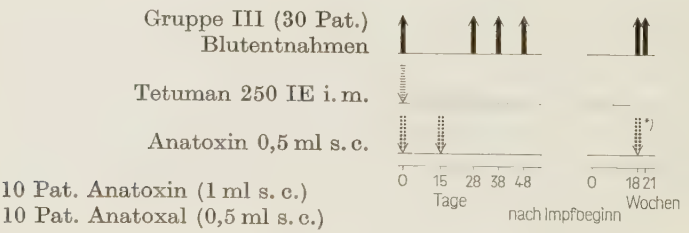


Abb. 3

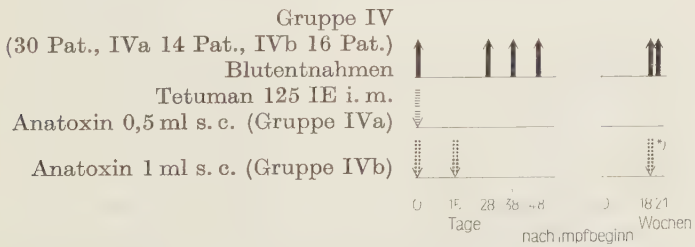
Die Dosis liegt an der unteren Grenze des Impfstoffbedarfs, führt aber, allein gegeben, noch sicher zur aktiven Immunisierung (1). Es werden mit Erfolg Impfstoffe verwendet, deren Antigengehalt nur ein Bruchteil des Gehaltes schweizerischer Impfstoffe beträgt.

Betrachten wir nun den Titerverlauf nach der bei Gruppe III durchgeführten Simultanimpfung, so müssen wir ein kontinuierliches

Absinken der Werte feststellen. Zeigen am 28. Tag noch 79% der Geimpften Titerhöhen von 0,01 IE/ml, so sind es am 48. Tag nach der Impfung nur noch deren 61%. Dieser, allerdings stärkere Titerabfall kennzeichnete auch Gruppe II, die, bei gleicher Serumdosis, adsorbierten Impfstoff erhalten hatte. Nun fallen aber bei Gruppe III, ganz im Gegensatz zu den bisher diskutierten, die Antitoxinwerte weiter ab: Nach 18 Wochen weisen 35% der Geimpften den erforderlichen Grenztiter auf. Bei Gruppe I und II 95% bzw. 90%! Daß trotzdem eine aktive Immunisierung zustande kommt, zeigt die Nachimpfung. Sie führt in sämtlichen Fällen zu Werten über 0,01 IE/ml. Es sind also zur Erzielung einer sicheren aktiven Immunität möglicherweise 3 Toxoidinjektionen nötig, denn die gemessenen Werte sind auch denkbar, wenn die erste Toxoidinjektion in ihrer Wirkung vollständig unterdrückt worden ist. Zu denselben Ergebnissen gelangten 1937 französische Militärärzte, welche mit Pferdeserum arbeiteten (17). Unsere Ergebnisse lassen eine komplette Unterdrückung der 1. Toxoidinjektion weder ausschließen noch bestätigen. Diese theoretisch interessante Gruppe wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Bei der Gruppe IVa (Impfung mit 0,5 ml Anatoxin Berna und 125 IE Tetuman Berna) sind die Werte am 28., 38. und 48. Tag klein und mit unserer Antitoxinbestimmungsmethode nicht in jedem Fall meßbar. Wir stellen einen kaum merklichen durchschnittlichen Titerrückgang bis zum 48. Tag fest. Am 48. Tag zeigen 21% der Geimpften Antitoxinwerte von 0,01 IE/ml, während es 20 Tage früher noch 39% waren. Trotz dieser kleinen Titer zu Beginn beobachtet man in der 18. Woche in jedem Fall deutlich höhere Werte, ein eindeutiges Zeichen für die zustande gekommene aktive Immunisierung. Die Immunität ist, gemessen am Antitoxingehalt, etwas geringer als bei der Vergleichsgruppe I (Impfung mit der entsprechenden Menge Anatoxal), aber unzweifelhaft vorhanden, wie dies auch der sichere Effekt der Nachimpfungen zeigt.

Die Bewertung der Gruppe IVb (Impfung mit 1 ml Anatoxin und 125 IE Tetuman Berna) bezüglich der Vergleichsgruppe I führt qualitativ zum gleichen Ergebnis wie Gruppe IVa.

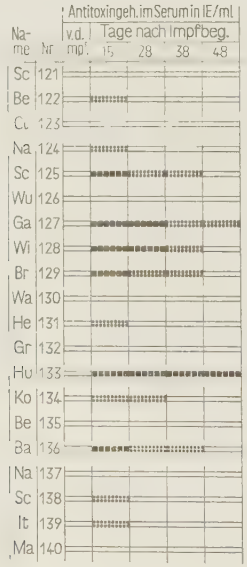


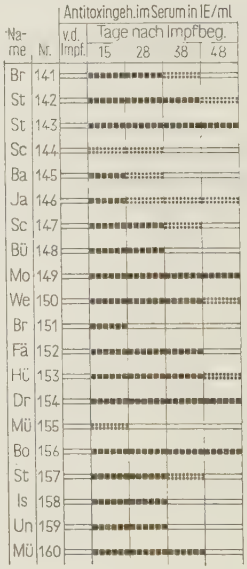
*) 10 Pat. (Gruppe IVa) Anatoxal 0,5 ml s. c.
10 Pat. (Gruppe IVb) Anatoxin 1 ml s. c.

Abb. 4

Die Ergebnisse der Gruppen IVa und IVb erlauben für die Simultanimpfung mit Formoltoxoid dieselbe Aussage wie bei Gruppe I, wo bei gleicher Serumdosis mit Adsorbatimpfstoff geimpft wurde: 0,5 oder 1 ml Anatoxin Berna führen bei gleichzeitiger Applikation von 125 IE Tetuman Berna mit Sicherheit zur aktiven Immunisierung. 125 IE humanes Anti-Tetanus-Globulin vermögen die Toxoidwirkung von nativem Formoltoxoid nicht zu hemmen.

Die Kontrollimpfungen bei Gruppe V (Injektion von 125 IE Tetuman Berna) führen am 15. Tag nach der Injektion bei 60% der Geimpften zu Antitoxinwerten von 0,01 IE/ml oder mehr, am 28. Tag bei 35%, am 38. Tag bei 30% und am 48. Tag bei 10%. Entsprechend höhere Werte treten bei Gruppe VI auf (Injektion von 250 IE Tetuman). Bei einer doppelten Antikörperdosis kommen am 15. Tag nach Applikation bei allen Geimpften Antitoxinwerte von 0,01 IE/ml oder mehr zustande, am 28. Tag bei 90%, am 38. Tag bei 65% und am 48. Tag bei 40%. Die intramuskuläre Injektion von 250 IE humanem Anti-Tetanus-Globulin erzeugt also bei 90% unserer Versuchspersonen während 28 Tagen Titerhöhen von 0,01 IE/ml oder mehr.





Weniger als 0,01 IE/ml
0,01 IE/ml
mehr als 0,01 IE/ml

Weniger als 0,01 IE/ml
0,01 IE/ml
mehr als 0,01 IE/ml

Vor der Impfung alle weniger, nach der Impfung alle mehr als 0,0025 IE/ml

Abb. 5 Abb. 6

Die beschriebenen Resultate entsprechen den von einigen Forschern seit 1961 gefundenen Werten (9, 10). Zum Beispiel kamen bei den durch McComb und Dwyer untersuchten Personen nach 250 IE humanem Anti-Tetanus-Globulin in jedem Fall Titer von 0,01 IE/ml oder mehr für mindestens 28 Tage zustande.

Die zur Tetanusprophylaxe mit heterologem Serum empfohlene Dosis von 3000 IE Pferdeserum vermag durchschnittlich nur 11 Tage lang Werte von 0,01 IE/ml oder mehr zu erzeugen (7). Die Verweildauer ist dosisabhängig, kann aber weder durch Dosiserhöhung noch durch Reinjektion von Tierserum wesentlich verlängert werden (1). Bei der bisherigen Sero-Toxoid-Prophylaxe ist daher stets mit einem kürzeren oder längeren schutzlosen Intervall zu rechnen, denn bis zur sicheren Erreichung der aktiven Immunität vergehen 20 Tage. Diese Lücke erklärt zum Teil, warum die Simultanimpfung (Toxoid und heterologes Serum) in vielen Fällen versagt hat.

Überbrückt humanes Anti-Tetanus-Globulin bei der Simultanimpfung das schutzlose Intervall? Bisher hat ein genügender Titer (0,01 IE/ml oder mehr) von passiv übertragenem, homologem Antitoxin vor dem Krankheitsausbruch geschützt. Die Simultanimpfung, welche diesen Wert genügend lang halten könnte, müßte sehr wahrscheinlich vor der Erkrankung schützen. Die Simultanimpfung der Gruppe II schafft über 28 Tage bei 90% der Geimpften Titerhöhen von 0,01 und mehr und vermag gleichzeitig in allen untersuchten Fällen schon vom durchschnittlich 15. Tag an aktiv zu immunisieren. Sie ist mit großer Wahrscheinlichkeit jene Impfung, welche das Tetanusrisiko beim ungeimpften Verwundeten ausschaltet.

So erlaubt die Auswertung der Ergebnisse bei Gruppe I im Vergleich zu jenen der Gruppe VI folgende Aussage: Ein kräftiger Adsorbatimpfstoff, gleichzeitig mit 250 IE homologem Tetanus-Antitoxin appliziert, schaltet das schutzlose Intervall und damit das Tetanusrisiko mit großer Wahrscheinlichkeit aus, wenn die zweite Toxoidgabe früh genug (nicht nach dem 20. Tag) erfolgt.

Es ist noch beizufügen, daß die verwendeten Impfstoffe (Anatoxin und Anatoxal) mit Ausnahme vereinzelter entzündlicher Reaktionen an der Injektionsstelle gut verträglich waren, und daß insbesondere die Injektion des humanen Anti-Tetanus-Globulins von keinerlei Nebenwirkung begleitet war. Es ist zudem bemerkenswert, daß die zu operierenden Patientinnen des Basler Frauenspitals nun schon seit mehr als einem Jahr in der oben beschriebenen Weise geimpft werden, und daß bisher post operationem kein Tetanusfall aufgetreten ist, trotz möglicher Infektion im Operationssaal durch Tetanussporen.

Schlußfolgerungen

Es wurden 120 Frauen, die früher nie aktiv gegen Tetanus immunisiert worden waren, einer Simultanimpfung mit Tetanusimpfstoff und humanem Anti-Tetanus-Globulin (Tetuman Berna) unterzogen. Wir prüften eine allfällige gegenseitige Beeinträchtigung von Impfstoff und homologem Antitoxin. Die Wirksamkeit der Simultanimpfung wurde anhand von 40 Kontrollimpfungen (ausschließlich humanes Anti-Tetanus-Globulin) geprüft.

Als wesentliches Ergebnis fanden wir, daß die aktive Immunisierung mit Adsorbatimpfstoff (0,5 ml Te Anatoxal Berna) durch gleichzeitige Verabreichung von 250 IE homologem Tetanus-Antitoxin (Tetuman Berna) wohl leicht verzögert wird, aber in jedem der untersuchten Fälle zustande kommt. Wir konnten zudem zeigen, daß wenigstens 250 IE humanes Anti-Tetanus-Globulin, zusammen mit einem kräftigen Adsorbatimpfstoff verabreicht, das schutzlose Intervall überbrückt und damit das Tetanusrisiko beim Nichtimmunisierten mit großer Wahrscheinlichkeit ausschaltet.

Höhere Dosen als 250 IE homologes Antitoxin sind für die Simultanprophylaxe nicht erforderlich und mit dem Risiko einer in ihrem Ausmaß noch unbekannten Unterdrückung der aktiven Immunisierung verbunden. Bei 250 IE humanem Anti-Tetanus-Globulin erfolgt bereits eine meßbare Beeinträchtigung der aktiven Immunisierung, die allerdings deren Qualität nicht in Frage stellt. Da andererseits das schutzlose Intervall bei 250 IE überbrückt werden kann, ist diese Dosis als die Dosis der Wahl zu bezeichnen. Bei höheren Dosen besteht die Gefahr einer stärkeren Beeinträchtigung der aktiven Immunisierung und das Risiko, daß später bei diesem Patient ein Impfschutz vorausgesetzt wird, der in Wirklichkeit nicht besteht. Da diese Gefahr von großer praktischer Tragweite ist, haben wir darauf Wert gelegt, diese Tatsachen abschließend mit Nachdruck hervorzuheben.

Zusammenfassung

Anhand von 120 Simultanimpfungen mit Tetanusimpfstoff und humanem Anti-Tetanus-Globulin bei früher nie aktiv gegen Tetanus immunisierten Versuchspersonen konnte gezeigt werden, daß die aktive Immunisierung mit Adsorbatimpfstoff (0,5 ml Te Anatoxal Berna) bei gleichzeitiger Applikation von 250 IE homologem Tetanusantitoxin (Tetuman Berna) leicht verzögert worden, aber in jedem Fall zustande gekommen ist.

Das zweite, für die Praxis wohl ebenso bedeutsame Ergebnis, ist die Erkenntnis, daß wenigstens 250 IE humanes Anti-Tetanus-Globulin, zusammen mit einem kräftigen Adsorbatimpfstoff verabreicht, das schutzlose Intervall überbrückt und damit das Tetanusrisiko beim Nichtimmunisierten mit großer Wahrscheinlichkeit ausschaltet.

Summary

A simultaneous administration of 250 IU of homologous tetanus antitoxin (Tetuman Berna) showed that active immunization with an adsorbed vaccine (0.5 ml Te Anatoxal Berna) was slowed down slightly, but in every case achie-

ved. 120 simultaneous vaccinations with tetanus vaccine and human antitetanus globulin (Tetuman Berna) were done on persons, who were not previously actively immunized against tetanus.

It should be noted that at least 250 IU of homologous antitetanus globulin was administered simultaneously with an adsorbed vaccine. This eliminates the risk involved for the unprotected individuals during the period in which they are developing an active immunity against tetanus.

Résumé

Lors de 120 vaccinations simultanées de vaccin antitétanique et de globuline antitétanique humaine, on a pu démontrer que, chez des personnes avant jamais vaccinées activement contre le tétanos, il résulte, avec un léger retard mais sans exception, l'immunisation active par l'application simultanée de 250 IE d'antitoxine tétanique homologue (Tetuman Berna) et du vaccin adsorbé (0,5 ml Te Anatoxal Berna).

Le deuxième résultat d'une égale grande importance pour la pratique est le fait que l'application de 250 IE de globuline antitétanique et d'un vaccin adsorbé couvre l'intervalle sans protection et exclut avec une grande probabilité le risque de tétanos chez des personnes non immunisées.

Резюме

Симультанная профилактика от столбняка прививкой противостолбнячной вакцины в сочетании с антистолбнячным глобулином

Б. Цюст

На основании 120 вакцинаций, проведенных на перед тем никогда еще не иммунизированных против столбняка людях, противостолбнячной вакциной в сочетании с антистолбнячным глобулином человека удалось показать, что активная иммунизация адсорбат-вакциной (0,5 мл Te Anatoxal Berna) при одновременной аппликации 250 IE гомологичного столбнячного антитоксина (Tetuman Berna) слегка задерживалась, но во всех случаях осуществлялась.

Второй, для практики, наверно, столько же значительный результат – это познание, что аппликация не менее 250 IE человеческого противостолбнячного глобулина в сочетании с крепкой адсорбатвакциной способна преодолевать беззащитный интервал и тем самым, с большой вероятностью, исключить риск заболевания столбняком у неиммунизированных.

Literatur

1. Eckmann, L.: Tetanus, Prophylaxe und Therapie. Monographie. — Schwabe, Basel/Stuttgart (1960).
2. Stirnemann, H.: Aktuelle Probleme in der Chirurgie. Monographie. — Hans Huber, Bern (1966).
3. Bickel, J.: Tetanus: Eine vermeidbare Krankheit. — Praxis **55**, 394 (1966).
4. Wagner, W., G. Gymrek und H. Geikler: Zur Prognose des Tetanus in den Jahren 1920–1959. — Zbl. Chir. **86**, 2483–2486 (1961).
5. Bianchi, R.: Zur Serumprophylaxe des Tetanus. — Helv. med. Acta **29**, 38–73, 101–142 (1962).

6. Woodward, W. W.: Tetanus eight days after administration of antitetanus serum. — Brit. med. J. II, 916 (1960).
7. Rubinstein, H. M.: Studies on human tetanus antitoxin. — Amer. J. Hyg. **76**, 276–292 (1962).
8. Suri, J. C. und S. D. Rubbo: Immunization against tetanus. — Amer. J. Hyg. **59**, 899–902 (1961).
9. Smolens, J., A. B. Vogt, M. N. Crawford und J. Stokes Jr.: The persistance in the human circulation of horse and human tetanus antitoxins. — J. Pediat. **59**, 899–902 (1961).
10. McComb, J. A. und R. C. Dwyer: Passive-active immunization with tetanus immune globulin (human). — New Engl. J. Med. **268**, 857–862 (1963).
11. Ramon, G. und Chr. Zoeller: Ann. Inst. Pasteur. **41**, 803, 827 (1927).
12. Ramon, G. und R. Richou: Revue d'immunologie **14**, 161–193 (1950).
13. Schmidt, H.: Praxis der Auswertung von Toxinen und Antitoxinen. — Jena (1931).
14. Wadsworth, A.: Standard Methods. — London (1947).
15. Wolters, K. L. und H. Dehmel: Zschr. f. Hyg. u. Infektionskr. **124**, 326–332 (1932).
16. Regamey, R. H., K. Simon und M. Wantz: Schweiz. Z. allg. Path. **18**, 1157–1163 (1953).
17. Saquépée, E. und A. Jude: C.R. Soc. Biol. **125**, 711–712 (1937).
18. Merz, W. R. und H. Triebold: Gynaecologica **140**, 234–238 (1955).

Ausführliche Literaturangaben finden sich bei Eckmann (1), Stirnemann (2) und Bianchi (5)].

Dr. B. Züst, Psychiatrische Klinik der Universität, Basel, Wilhelm-Klein-Str. 27